

## **INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA**

### **AC. MICOFENÓLICO (7-MAYO-2007)**

#### **DATOS DEL SOLICITANTE**

El Dr. Eduardo Gallego del Servicio de Nefrología solicita Micofenolato sódico (Myfortic®) como inmunosupresor en trasplante renal.

#### **DATOS DEL MEDICAMENTO**

**DCI:** ACIDO MICOFENÓLICO

**Grupo terapéutico:** L04AA INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS

**Forma farmacéutica:** Comprimidos con cubierta entérica

**Composición por unidad:** 180 y 360 mg.

**Presentaciones comerciales:**

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Laboratorio	PVP
7245001	MYFORTIC (180 MG 100 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES)	180 mg	NOVARTIS FARMACEUTICA	154.46
7246176	MYFORTIC (360 MG 50 COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES)	360 mg	NOVARTIS FARMACEUTICA	154.46

#### **FARMACOLOGÍA**

##### **Acción farmacológica:**

El ácido micofenólico (MPA) es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa, e inhibe, por tanto, la síntesis de novo del nucleótido guanosa, sin incorporación al ADN. Dado que los linfocitos T y B dependen de una manera decisiva para su proliferación de la síntesis de novo de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas, el MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos

que en otras células.

##### **Indicaciones clínicas autorizadas:**

En combinación con ciclosporina y corticosteroides para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a un trasplante renal alogénico.

##### **Farmacocinética :**

- Absorción: El micofenolato de sodio se absorbe considerablemente tras la administración oral. Debido al recubrimiento entérico del comprimido, tarda 1,5-2 horas aproximadamente en alcanzar su concentración máxima (Tmax). En

los pacientes con trasplante renal estable que recibieron un tratamiento inmunosupresor basado en ciclosporina, la absorción gastrointestinal fue del 93 % y la biodisponibilidad absoluta del 72 %.

**Alimentos:** Se han observado modificación de algunos parámetros farmacocinéticos pero no modifican significativamente la absorción de este medicamento. Si se ha oLa administración de una dosis única de 720 mg con una comida rica en grasas (55 g de grasas, 1000 calorías) no ejerció efecto alguno en la exposición sistémica del MPA (AUC). No obstante, se apreció una disminución del 33 % en la C<sub>max</sub>. Por otra parte, la T<sub>max</sub> mostró un retraso de unas 3-5 horas, observándose una T<sub>max</sub> > 15 horas en varios pacientes. El efecto de la comida puede conducir a una superposición en la absorción en el intervalo de una dosis a otra. Sin embargo, este efecto no mostró ser clínicamente significativo.

- **Distribución:** El volumen de distribución es de 50 litros. Tanto el ácido micofenólico como el glucurónido del ácido micofenólico se unen fuertemente a proteínas, en un porcentaje del 97% y del 82%, respectivamente. La concentración libre puede aumentar en condiciones de disminución de los lugares de unión a proteínas (uremia, deficiencia hepática, hipoalbuminemia, uso concomitante de fármacos de gran unión a proteínas). Ello podría exponer a los pacientes a un mayor riesgo de reacciones adversas.

- **Metabolismo:** se metaboliza principalmente mediante la glucuronil transferasa que lo convierte en el glucurónido del ácido micofenólico (MPAG), sin actividad biológica. En los pacientes con trasplante renal estable que reciben un tratamiento inmunosupresor basado en ciclosporina, aproximadamente el 28% de la dosis oral se convierte en MPAG por el metabolismo presistémico.

- **Eliminación:** Aunque pueden detectarse pequeñas cantidades de fármaco inalterado en la orina (<1,0%) , la mayor parte se elimina en la orina en forma de MPAG. El MPAG secretado en la bilis queda a disposición de la flora intestinal para su desconjugación. El ácido micofenólico resultante de esta desconjugación puede ser reabsorbido. Alrededor de 6-8 horas después de la administración puede medirse un segundo pico de concentración de ácido micofenólico, consistente con la reabsorción del producto desconjugado.

- **Eliminación:** La semivida del ácido micofenólico es de 12 horas aproximadamente y el aclaramiento de 8,6 L/h. La semivida del MPAG es más larga que la del MPA, aproximadamente 16 horas y su aclaramiento es de 0,45 L/h.

**Farmacocinética en poblaciones especiales:**

- **Insuficiencia renal:** la exposición aumenta con la disminución de la función renal; la exposición es unas 8 veces superior en un cuadro de anuria. La hemodiálisis no afecta al aclaramiento del ácido micofenólico ni del MPAG. El MPA libre también puede aumentar significativamente en un cuadro de insuficiencia renal. Ello puede ser debido a una menor unión del MPA con las proteínas plasmáticas en presencia de una elevada concentración de urea en sangre.

- **Insuficiencia hepática:** En voluntarios con cirrosis alcohólica, los procesos de glucuronidación del MPA en el hígado no estuvieron relativamente afectados por una hepatopatía parenquimatosa. La hepatopatía que cause daños predominantemente biliares, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

- **Niños y adolescentes:** Se dispone de

escasos datos sobre el uso en niños y adolescentes. La media del AUC del MPA a una dosis de 450 mg/m<sup>2</sup> fue similar a la observada en adultos a la dosis de 720 mg. La media del aclaramiento aparente de MPA fue de 6,7 L/h/m<sup>2</sup> aproximadamente.

- Sexo: No hay diferencias clínicamente significativas entre varones y mujeres.

- Ancianos: No se ha estudiado formalmente la farmacocinética en las personas de edad avanzada. La exposición del MPA no parece variar de forma clínicamente significativa con la edad.

### **Posología:**

Oral.

- Adultos: 720 mg dos veces al día. Esta dosis de micofenolato de sodio corresponde a 1 g de micofenolato mofetilo administrado dos veces al día (dosis diaria de 2 g) en términos de contenido de ácido micofenólico (MPA).

Inicio del tratamiento: En los pacientes con trasplante renal de novo el tratamiento con MPA debe iniciarse dentro de las 72 horas posteriores al trasplante.

- Niños y adolescentes: No se dispone de datos suficientes que apoyen la eficacia y seguridad en niños y adolescentes. Se dispone de escasos datos farmacocinéticos sobre los pacientes pediátricos con trasplante renal (véase farmacocinética).

- Ancianos: Dosis similares a las del adulto (720 mg dos veces al día).

- Insuficiencia renal: No se precisan ajustes de dosis en pacientes que experimenten función retardada del injerto renal en el postoperatorio. Los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular <25 ml·min<sup>-1</sup>·1,73 m<sup>-2</sup>) deben ser controlados cuidadosamente y la dosis diaria no debe exceder de 1440 mg.

- Insuficiencia hepática: No se precisan ajustes de

dosis en pacientes con trasplante renal afectados de una insuficiencia hepática grave.

- Tratamiento durante los episodios de rechazo: El rechazo del trasplante renal no induce cambios en la farmacocinética del ácido micofenólico (MPA); no es necesario modificar la posología ni interrumpir la administración de este medicamento.

Este medicamento se ha administrado en combinación con corticoesteroides y ciclosporina. Existe escasa experiencia sobre su uso concomitante con terapias de inducción como globulina anti-linfocitos o basiliximab. No se ha estudiado la eficacia ni la seguridad del uso de este medicamento con otros fármacos inmunosupresores (p. ej. tacrolimus).

Normas para la correcta administración: puede ser administrado con o sin alimentos. Sin embargo, los pacientes deben escoger una u otra opción y continuar siempre con la misma a lo largo del tratamiento. Los comprimidos no deben triturarse con el fin de mantener la integridad del recubrimiento entérico.

### **Interacciones:**

- Aciclovir: se observaron concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir más altas tras la administración de ácido micofenólico con aciclovir que con cualquiera de estos fármacos por separado. Dado que las concentraciones plasmáticas de MPAG y aciclovir aumentan cuando está deteriorada la función renal, existe la posibilidad de que los dos fármacos compitan en la secreción tubular y, como consecuencia, se eleve aún más la concentración de ambos.

- Antiácidos que contengan magnesio y aluminio: cuando se ha administrado concomitantemente una dosis única de antiácidos que contienen magnesio y aluminio, se ha observado un

descenso del AUC y Cmax del MPA en aproximadamente un 37% y un 25%, respectivamente. Los antiácidos que contienen magnesio y aluminio se pueden utilizar de forma intermitente para el tratamiento de la dispepsia ocasional. Sin embargo, no se recomienda el uso diario, crónico de antiácidos que contengan magnesio y aluminio con MPA, debido al potencial para disminuir la exposición del MPA y reducir la eficacia.

- Azatioprina: No se recomienda administrar al mismo tiempo que azatioprina, ya que su administración concomitante no se ha estudiado.

- Ciclosporina: los estudios en pacientes con trasplante renal estable indican que la dosificación de micofenolato de sodio en estado estacionario no afecta a la farmacocinética de la ciclosporina. Se sabe que cuando la ciclosporina se administra conjuntamente con micofenolato mofetilo, disminuye la exposición del MPA. Cuando se administra conjuntamente con micofenolato sódico, la ciclosporina puede disminuir igualmente la concentración de MPA (en un 20% aproximadamente, extrapolado de los datos de micofenolato mofetilo), pero se desconoce exactamente en que medida ya que no se ha estudiado esta interacción. Sin embargo, dado que se han realizado ensayos de eficacia en combinación con ciclosporina, esta interacción no modifica la posología recomendada de micofenolato sódico. En caso de interrupción o cese del tratamiento con ciclosporina, se deberá reevaluar la dosis de micofenolato sódico dependiendo del régimen inmunosupresor.

- Colestiramina y fármacos que se unen a los ácidos biliares: debería tenerse precaución cuando se coadministran fármacos o tratamientos que puedan unirse a los ácidos biliares, como los secuestradores de ácidos biliares o carbón activado vía oral, debido al potencial para disminuir la exposición del MPA y por lo tanto, reducir la eficacia. Tras la administración de una CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

dosis única de 1,5 g de micofenolato mofetilo a sujetos sanos tratados previamente con 4 g de colestiramina, tres veces al día, durante 4 días, disminuyó en un 40 % el AUC del MPA.

- Ganciclovir: ambos fármacos compiten por los mismos mecanismos de la secreción tubular renal. Es posible que se produzca un aumento de la concentración del MPAG y del ganciclovir. Como no hay indicios de que se produzca una alteración sustancial de la farmacocinética del MPA no es necesario ajustar la dosis de MMF. Se deben considerar las recomendaciones de dosis de ganciclovir, así como llevar a cabo una estrecha vigilancia en aquellos pacientes con insuficiencia renal y que estén siendo tratados con MMF y ganciclovir simultáneamente.

- Tacrolimus: se observó un aumento de aproximadamente el 30 % del AUC en plasma del MPA y una disminución de alrededor del 20 % del AUC en plasma del MPAG en pacientes trasplantados renales estables, en tratamiento con ciclosporina y micofenolato de mofetilo, cuando la ciclosporina se sustituyó por tacrolimus. La Cmax del MPA no se vio afectada y sin embargo la Cmax del MPAG disminuyó un 20 % aproximadamente. El mecanismo de esta interacción no se conoce con detalle. El aumento de la secreción biliar del MPAG unido a un aumento de la recirculación enterohepática del MPA pudieron ser parcialmente responsables de la interacción, ya que el incremento en las concentraciones del MPA asociadas con la administración de tacrolimus fue mas pronunciada en las últimas fases del perfil concentración-tiempo (4 - 12 horas después de la dosis).

En otro estudio con pacientes trasplantados renales se observó que la concentración de tacrolimus no se veía afectada por micofenolato de mofetilo.

- Probenecid: Posible aumento de las concentraciones de MPAG y debido a

competencia de los mecanismo de secreción tubular activa.

- Vacunas de organismos vivos: las vacunas de organismos vivos no deben administrarse a pacientes con una respuesta inmune deteriorada. La respuesta de anticuerpos a otras vacunas puede verse disminuida.

#### **Contraindicaciones :**

- Hipersensibilidad al micofenolato mofetilo o al ácido micofenólico.

#### **Precauciones**

- [INFECCION], [LINFOMA] o [MELANOMA]: los pacientes que reciben un régimen inmunosupresor presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas y otros tumores malignos, en especial de la piel. El riesgo parece estar relacionado con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de un fármaco determinado. Como es usual en los pacientes con mayor riesgo de padecer cáncer de piel, las exposiciones a la luz solar y a la luz UV debe limitarse mediante el uso de ropa protectora y el empleo de pantalla solar con factor de protección alto.

La supresión excesiva del sistema inmunitario puede aumentar también la vulnerabilidad a las infecciones. incluyendo infecciones oportunistas, infecciones mortales y sepsis. En cuanto a los pacientes sometidos a trasplante cardíaco, la incidencia global de infecciones oportunistas fue aproximadamente un 10 % mayor en los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo que en los que recibieron azatioprina, pero esto no se tradujo en una mortalidad superior. .La incidencia de infecciones por herpes virus y citomegalovirus fue mayor en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco, tratados con micofenolato de mofetilo, en comparación con los que recibieron azatioprina.

- [PERFORACION INTESTINAL], [HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL]: se ha observado un aumento en la incidencia de acontecimientos adversos en el aparato digestivo, entre los que se incluyen casos poco frecuentes de ulceraciones en el tracto gastrointestinal, hemorragias y perforaciones. Por este motivo debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad activa grave del aparato digestivo.

- [SINDROME DE LESCH-NYHAN] y Kelley-Seegmiller: Es un inhibidor de la IMPDH (inosin monofosfato deshidrogenasa), por lo que teóricamente debe evitarse su empleo en pacientes con deficiencia hereditaria rara de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) como es el caso de los Síndromes de Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller.

#### **Advertencias especiales:**

##### **CONSEJOS AL PACIENTE:**

- Aconseje a la paciente que .utilizace un método anticonceptivo eficaz antes de iniciar la terapia , durante el tratamiento y durante las 6 semanas posteriores a la interrupción del mismo. No se debe iniciar el tratamiento hasta que una prueba de embarazo haya dado resultado negativo

- Los comprimidos no deben triturarse con el fin de mantener la integridad del recubrimiento entérico.

- Puede ser administrado con o sin alimentos. Sin embargo, los pacientes deben escoger una u otra opción y continuar siempre con la misma.

- Se debe instruir a los pacientes para que comuniquen inmediatamente cualquier signo de infección, hematomas inesperados, hemorragias o cualquier otra manifestación de depresión de la médula ósea.

- Se debe informar a los pacientes que las vacunas pueden ser menos eficaces durante el

tratamiento con ácido micofenólico y de que debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas. La vacunación contra la gripe puede ser beneficiosa. Los médicos prescriptores deben remitirse a las directrices nacionales de vacunación antigripal.

#### CONSIDERACIONES ESPECIALES:

- Monitorización del paciente: En los pacientes que tomen este medicamento debe controlarse la neutropenia, que puede estar relacionada con el propio MPA, con los medicamentos concomitantes, con las infecciones víricas o con alguna combinación de estas causas.

En los pacientes que tomen MPA deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente durante el primer mes, dos veces al mes en el segundo y tercer mes de tratamiento, y posteriormente una vez al mes durante el primer año. En caso de neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos  $<1,5 \times 1000/\mu\text{l}$ ), podría ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento con Myfortic

Deberán realizarse hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes de tratamiento, dos veces al mes durante los meses segundo y tercero, y una vez al mes durante el resto del primer año. Se recomienda suspender el tratamiento cuando el recuento de neutrófilos sea inferior a  $1300/\mu\text{l}$ , el de leucocitos sea inferior a  $3000/\mu\text{l}$ , el de plaquetas sea inferior a  $100.000/\mu\text{l}$  o los niveles de hemoglobina sean inferiores a 8 g/dl.

- Monitorizar la función renal, el equilibrio hidrosalino y el colesterol.

- Una supresión excesiva del sistema inmunitario aumenta la susceptibilidad a las infecciones, incluyendo infecciones oportunistas, infecciones letales y sepsis.

-- Micofenolato de sodio y micofenolato mofetilo no deberían intercambiarse o sustituirse indiscriminadamente, dado que sus perfiles

farmacocinéticos son diferentes.

#### Reacciones adversas:

Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con micofenolato sódico, comunicadas en los dos ensayos multicéntricos, controlados, doble ciego y randomizados, de fase III: uno en pacientes con trasplante renal de novo y otro en pacientes con trasplante renal de mantenimiento, en los cuales se administró a la dosis de 1440 mg/día durante 12 meses junto con ciclosporina para microemulsión y corticosteroides.

- Infecciones e infestaciones: (1-10%): [INFECCIONES VIRALES], [INFECCIONES BACTERIANAS], y [MICOSIS SISTÉMICAS]. (0.1-1%): Infección de la herida, [SEPSIS] sepsis\*, [OSTEOMIELITIS]\*.

Infecciones oportunistas: Todos los pacientes con trasplante presentan un mayor riesgo de infecciones oportunistas; el riesgo aumenta con la carga inmunosupresora total. Las infecciones oportunistas más frecuentes observadas en ensayos clínicos controlados, en pacientes con trasplante renal de novo que recibieron ácido micofenólico junto con otros inmunosupresores y controlados durante 1 año, fueron [INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS] (CMV), [CANDIDIASIS] y [HERPES SIMPLE]. Las infecciones por CMV (serología, viremia o enfermedad) se comunicaron en el 21,6% de los pacientes con trasplante renal de novo y en el 1,9% de los pacientes de mantenimiento.

Con otros compuestos derivados del ácido micofenólico se ha comunicado infecciones graves, a veces potencialmente letales, como meningitis, endocarditis infecciosa, tuberculosis e infecciones micobacterianas atípicas.

- Sangre y del sistema linfático: (>10%): [LEUCOPENIA]. (1-10%): [ANEMIA],

[TROMBOPENIA]. (0.1-1%): Linfocitopenia\*, linfopenia\*, [NEUTROPENIA]\*, [LINFADENOPATIA]\*. Con otros compuestos derivados del ácido micofenólico se ha comunicado neutropenia, pancitopenia.

- Sistema nervioso: (1-10%): [CEFALEA]. (0.1-1%): [CONVULSIONES], [INSOMNIO]\*.

- Respiratorio: (1-10%): [TOS SECA]. (0.1-1%): Congestión pulmonar\*, [DISNEA]\*.

- Gastrointestinales: (>10%): [DIARREA]. (1-10%): [DISTENSION ABDOMINAL], [DOLOR ABDOMINAL], sensibilidad abdominal al tacto, [ESTREÑIMIENTO], [DISPEPSIA], [FLATULENCIA], [GASTRITIS], heces blandas, [NAUSEAS], [VOMITOS]. (0.1-1%): [PANCREATITIS], eructo\*, [HALITOSIS]\*, [ILEO PARALITICO]\*, [ESOFAGITIS]\*, [ULCERA PEPTICA]\*, subíleo\*, decoloración de la lengua\*, [HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL]\*, [SEQUEDADE DE BOCA]\*, [REFLUJO GASTROESOFAGICO]\*, [HIPERPLASIA GINGIVAL]\*, [PERITONITIS]\*.

Con otros compuestos derivados del ácido micofenólico se ha comunicado colitis, gastritis por CMV, perforación intestinal, úlceras gástricas, úlceras duodenales.

- Generales : (1-10%): [ASTENIA], [GOLPE DE CALOR]. (0.1-1%): Enfermedad semejante a la [GRIPE], edema del limbo inferior, dolor\*, debilidad\*.

- Metabolismo y de la nutrición: (0.1-1%): [ANOREXIA], [DISLIPEMIA], [DIABETES]\*, [HIPERCOLESTEROLEMIA]\*, [HIPOFOSFATEMIA]\*.

- Dermatológicas: (0.1-1%): [ALOPECIA],

[CONTUSION]\*.

- Hepatobiliares: (1-10%): Alteración de los parámetros de la función hepática.

- Cardíacos: (0.1-1%): [TAQUICARDIA], [EDEMA PULMONAR]\*, [EXTRASISTOLE]\*.

- Oculares: (0.1-1%): [CONJUNTIVITIS]\*, [VISION BORROSA]\*.

- Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: (0.1-1%): [CONJUNTIVITIS].

- Neoplasias benignas y malignas: (0.1-1%): [PAPILOMA], Carcinoma de las células basales\*, [SARCOMA DE KAPOSI]\*, alteración linfoproliferativa\*, [CANCER DE CELULAS ESCAMOSAS]\*.

Los pacientes que reciben regímenes inmunosupresores a base de asociaciones de fármacos, incluido el MPA, presentan un mayor riesgo de desarrollar [LINFOMA] y otras neoplasias, especialmente neoplasias de la piel. Se observó el desarrollo de enfermedad linfoproliferativa o linfoma en el 0,3% de los pacientes que recibieron ácido micofenólico durante 1 año. Se observaron cánceres de piel distintos del melanoma en el 0,8% de los pacientes. No se produjeron otros tipos de neoplasias.

- Renales: (1-10%): [INCREMENTO DE LOS VALORES DE CREATININA SERICA]. (0.1-1%): [NECROSIS TUBULAR RENAL]\*, [OBSTRUCCION URETRAL]\*.

- Aparato reproductor y de la mama: (0.1-1%): [IMPOTENCIA SEXUAL]\*

(\*): Reacciones comunicadas en un único paciente (de 362).

## EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

El Ác. Miclofenólico (MPA) es la sustancia activa del micofenolato mofetilo (MMF), profármaco ya plenamente utilizado en los regímenes CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

inmunosupresores. Se ha publicado un ensayo clínico<sup>2</sup> en 423 pacientes trasplantados

renales de novo para evaluar la equivalencia terapéutica de MMF (1g/12h) y MPA

(720mg/12h). Los resultados a los 12 meses en términos de eficacia y seguridad fueron similares, lo que demostraba equivalencia terapéutica entre ambos.

Los estudios de eficacia y seguridad se ampliaron con otro ensayo clínico<sup>3</sup> que abarcaba 322 pacientes

trasplantados renales en terapia de mantenimiento con MMF. Los pacientes pasaban a tomar MPA o

continuaban con MMF. Tras 6 y 12 meses, los parámetros de eficacia y seguridad fueron similares. La

incidencia de efectos adversos gastrointestinales (GI) fue similar, así como la incidencia global de infecciones. La única diferencia se encontró si se consideraban sólo las infecciones calificadas como

graves (8.8% para MPA y 16% para MMF  $p<0.05$ ) El estudio concluye revelando la equivalencia y conversión entre ambos fármacos.

**ENSAYO 1. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant. Am J Transplant 2004 Feb; 4 (2):231-6.**

**Diseño:** EC aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo, realizado en Europa y USA.

**Población:** 423 pacientes adultos trasplantados de riñón de novo. No había diferencias en las características demográficas de los grupos de tratamiento.

**Tratamiento:** MMF 1g/12h (n=210) o MPA 720mg/12h (n=213). Todos los pacientes recibieron terapia con ciclosporina y esteroides.

**Objetivo y variable principal:** La variable principal de eficacia se basó en el fracaso del tratamiento,

definida como la incidencia del rechazo agudo confirmado por biopsia (RACB), pérdida del injerto,

muerte o pérdida del seguimiento durante los 6 meses siguientes al inicio del tratamiento.

La seguridad se evaluó según los AA, los perfiles de hematología y bioquímica, las infecciones, la enfermedad neoplásica y la interrupción del fármaco del estudio como resultado de un AA.

**Conclusiones:** MMF y MPA son fármacos equivalentes terapéuticos en trasplante renal de novo. El estudio demuestra una eficacia y un perfil de seguridad similar. Las diferencias obtenidas no son significativas y serían necesario más estudios con un mayor número de pacientes para confirmar estas conclusiones.

**ENSAYO 2. Budde K, Curtis J, Knoll G et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of 1-year study. Am J Transplant 2004; 4:237-243**

**Diseño:** EC aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo, realizado en Europa y USA.

**Población:** 322 pacientes adultos trasplantados de riñón en terapia de mantenimiento (al menos 6 meses desde el trasplante) que recibían esteroides, ciclosporina y MMF 2g/día. No había diferencias en las características demográficas de los grupos de tratamiento.

**Tratamiento:** MMF 1g/12h (n=163) o MPA 720mg/12h (n=159).

**Objetivo y variable principal:** El objetivo del estudio era demostrar la seguridad y tolerabilidad equivalentes de ambas opciones. También se evaluó la eficacia, según la incidencia del rechazo



agudo confirmado por biopsia (RACB), pérdida del injerto, muerte o pérdida del seguimiento 12 meses después del trasplante.

La seguridad se evaluó según los AA, los perfiles de hematología y bioquímica, las infecciones, la enfermedad neoplásica y la interrupción del fármaco del estudio como resultado de un AA.

**Conclusiones:** MMF y MPA son fármacos equivalentes terapéuticos en el tratamiento de mantenimiento

del trasplante renal . El estudio demuestra una eficacia y un perfil de seguridad similar, lo que nos indica que la conversión de uno a otro puede hacerse con seguridad. En todo serían necesario más estudios con un mayor número de pacientes para confirmar estas conclusiones.

## EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

En el primero de los ensayos clínicos, la proporción de infecciones fue similar en ambos grupos de tratamiento (66,7% con MPA y 69,5% con MMF); en los tratados con MPA la frecuencia de infecciones graves fue menor (19,7% en comparación con 24,3% de los tratados con MMF), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. No se observaron diferencias en la proporción de pacientes con efectos gastrointestinales (78,4% frente a 78,1%) y la proporción de pacientes en que estos efectos llevaron a la retirada definitiva o temporal del tratamiento o a la reducción de las dosis fue del 13,1% con MPA y 17,6 % con MMF, la diferencia tampoco fue estadísticamente significativa.

En el segundo estudio, en que la seguridad fue la variable principal, no se observaron diferencias en la incidencia de efectos adversos gastrointestinales entre ambos grupos de tratamiento (28,9% con MPA frente a 27,6% con MMF).

## EVALUACIÓN ECONÓMICA

Medicamento	Posología	Coste	Coste tto/día
Mofetil miclofenolato	1g/12 h	500 mg: 2,02 €	8,1 €
Acido Miclofenólico	720 mg/12 h	370 mg: 2,17 €	8,7 €

## CONCLUSIONES

El desarrollo de la formulación sódica se realizó con el objetivo de retrasar la absorción de ácido miclofenólico de forma que se produzca la liberación/absorción en el intestino y no en el estómago(3), para de este modo intentar reducir la incidencia de los efectos adversos gastrointestinales. Pero los resultados obtenidos hasta ahora indican que la

tolerancia de ambas formulaciones es similar(1,2,4).

Sin embargo llegan al hospital pacientes en tratamiento con este fármaco y no siendo aconsejable su sustitución, debería disponerse en el hospital de miclofenolato sódico, por ello y aunque no ha demostrado en ensayos clínicos menos complicaciones gastrointestinales que miclofenolato mofetilo, aconsejamos su introducción en la GFT del hospital.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1.- Salvadori M, Holzer H, de Mattos A et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to

mycophenolate mofetil in de novo renal transplant. Am J Transplant 2004 Feb; 4 (2):231-6.

2.- Budde K, Curtis J, Knoll G et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in

maintenance renal transplant patients: results of 1-year study. Am J Transplant 2004; 4:237-243

3.- Sollinger H. Enteric-coated mycophenolate sodium: therapeutic equivalence to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. Transplant Proc 2004; 36 (2 Suppl): 517S-520S.

4.- Kamar N, Oufroukhi L, Faure P, Ribes D, Cointault O, Lavayssiere L, Nogier MB et al. Questionnaire-based evaluation of gastrointestinal disorders in de novo renal-transplant patients receiving either mycophenolate mofetil or enteric-coated mycophenolate sodium. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 2231-2236